

**Untersuchungen über den
Eintritt des Antibiotikums Reverin
in das Auge**

Hildegard Kitschen

=

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026



AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider

**Untersuchungen über den
Eintritt des Antibiotikums Reverin
in das Auge**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hildegard Kitschen
aus Heinsberg (Rhld.)

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. H. J. KÜCHLE
Correferent: Prof. Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Prof. Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 7. 1961

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
B. BISHERIGES SCHRIFTTUM ÜBER REVERIN	5
C. METHODIK DER EIGENEN VERSUCHE	7
D. DIE EIGENEN UNTERSUCHUNGEN UND IHRE ERGEBNISSE	11
I. Reverinkonzentrationen in Blutserum und Kammerwasser von Kaninchen nach intravenöser Wirkstoffzufuhr	11
II. Reverinkonzentrationen in Kammerwasser und Blutserum von Kaninchen nach subconjunctivaler Wirkstoffzufuhr	19
E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE ANHAND DES EINSCHLÄGIGEN SCHRIFTTUMS	21
F. ZUSAMMENFASSUNG	30
G. LITERATURVERZEICHNIS	32

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

: In der Therapie intraokularer Infektionen spielen Antibiotika, besonders solche mit breitem Wirkungsspektrum, eine grosse Rolle. Bei ihrer Anwendung ist die Frage ihres Eintrittes in das Augenninnere, also die zu erzielende Konzentration im Kammerwasser von besonderer Bedeutung. Diese hängt von der "Schrankengängigkeit" des Wirkstoffes ab, wobei sich die Blut-Kammerwasser-Schranke in ihrer Permeabilität verschiedenen Stoffen gegenüber unterschiedlich verhält.

In den eigenen Versuchen sollte geprüft werden, ob das Antibiotikum Reverin, ein Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, nach intravenöser Injektion beim Kaninchen die Blut-Kammerwasser-Schranke passiert, und in welchen Konzentrationen es zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Applikation im Kammerwasser nachzuweisen ist.

Darüber hinaus sollte festgestellt werden, ob es durch Massnahmen, die zu einer Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke führen, gelingt, die Wirkstoffkonzentration im Kammerwasser zu erhöhen. Diese Frage war besonders deshalb von Interesse, weil die klinische Anwendung der Antibiotika ja ebenfalls unter Bedingungen erfolgt, bei denen eine durch bakterielle Entzündung vermehrt durchlässige Blut-Kammerwasser-Schranke vorliegt.

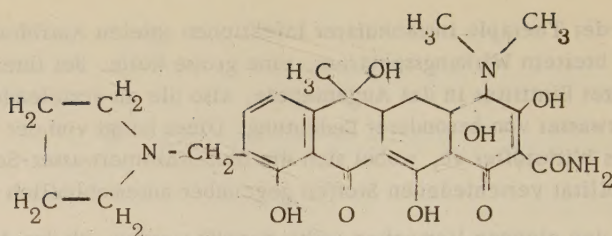
Schliesslich sollten orientierende Versuche einen Eindruck darüber vermitteln, welche Wirkstoffkonzentrationen an Reverin nach subconjunctivaler Injektion im Vergleich zur intravenösen zu erzielen sind.

Voraussetzungen für subconjunctivale Injektionen sind gute Wasserlöslichkeit und Verträglichkeit des applizierten Wirkstoffes. (BLEEKER und MAAS). Für die Schrankenpassage auf verschiedene Weise verabfolgter Pharmaka durch die Blut-Kammerwasser-Schranke gelten nach LANGHAM, DAVSON u. a. (zit. bei BLEEKER und MAAS) folgende Bedingungen: fettlösliche Substanzen dringen direkt durch die Zellmembran, nicht fettlösliche durch die Interzellularräume. Die Permeabilität nimmt ab mit geringerer Lipoidlöslichkeit, stärkerer Ionisation und höherem Molekulargewicht. Die meisten Antibiotika haben einen höheren Ionisationsgrad, geringe Fettlöslichkeit und hohes Molekulargewicht, sind daher also relativ schlecht schrankengängig.

B. BISHERIGES SCHRIFTTUM ÜBER REVERIN

Reverin ist ein Breitspektrumantibiotikum der Tetracyclinreihe, das auf halbsynthetischem Weg durch Aminomethylierung des Tetracyclins entstanden ist. Es ist ein Pyrrolidino-methyl-tetracyclin. Seine Entwicklung und Herstellung erfolgte in den Farbwerken HOECHST.

Reverin:



Der wesentliche Unterschied zum Tetracyclin liegt in der Verschiebung des isoelektrischen Punktes der Substanz und damit in einer sehr guten Wasserlöslichkeit. Dadurch eignet sich Reverin besonders zur parenteralen Verabreichung. (SIEDEL, SÖDER, LINDNER).

Nach Versuchen in vitro und in vivo ergaben sich für Reverin und Tetracyclin ein gleiches Wirkungsspektrum und eine gleiche Wirkungsintensität. (FUSSGÄNGER, DIMMLING). Der grosse Vorteil der Möglichkeit einer intravenösen Applizierbarkeit von Reverin liegt in den erreichbaren hohen Blutkonzentrationen. Ausserdem finden sich in den verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten höhere Konzentrationen des Antibiotikums als nach oraler Tetracyclingabe. Die orale Applikation ist weiterhin mit einer unsicheren Resorption, der Gefahr von Enterocolitis und Leberschäden verbunden (STRAUCH und KOCH, BOHN und KOCH, KNOTHE und MAHLER), Nachteile, die einer intravenösen Gabe von Tetracyclinkörpern nicht anhaften.

Konzentrationsbestimmungen verschiedenster Art nach Reverininjektion führten bisher zu folgenden Ergebnissen: STRAUCH und KOCH fanden eine gleichsinnige Beziehung zwischen Blut- und Urinkonzentrationen. (Reverin wird durch die Niere ausgeschieden. HERGOTT und THER). Im Liquor des Menschen erscheint als maximale Konzentration mindestens ein Zehntel des Serumhöchstwertes. (DIMMLING).

Nach spätestens 4 Stunden übertreffen die Konzentrationen in der Muttermilch die Serumwerte, wobei bei Stillende höhere Konzentrationen als zu Beginn des Stillens gefunden werden (GRAF und RIEMANN).

LAMBRECHT wies Reverin in der Galle, van MARWYCK im Stuhl nach.

In der Therapie verschiedener Erkrankungen wird auf vielen Gebieten der Medizin über gute Erfolge nach Reverinanwendung berichtet (GERMANN und STÖTTER, FRIEDERISZICK und LINZENICH, BOHN und KOCH, DIMMLING, HÜNFER, LUTZEYER und SIMON, OVERKAMP, MEYER-ROHN und SCHIRREN u. a.).

Über Erfahrungen mit Reverin in der Augenheilkunde wurde dagegen bisher noch nicht berichtet.

C. METHODIK DER EIGENEN VERSUCHE

Bei den eigenen Versuchen an 22 Kaninchen wurde zur intravenösen Injektion Reverin "50" verwendet. Eine Ampullenflasche enthält 55 mg Pyrrolidinomethyl-tetracyclin, entsprechend 50 mg Tetracyclin-HCl, das in 5 ml Aqua bidest. aufgelöst und jeweils in die Ohrvene injiziert wurde. Zur subconjunctivalen Injektion wurden Ampullen zu 50 mg genommen, die zur intramuskulären Injektion bestimmt sind.

Eine Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke wurde jeweils an einem Auge der Versuchstiere durch vorherige Instillation der stark wirksamen Miotika Mintacol "Bayer" (1:6000) oder Tosmilen (0,5 %ig) angestrebt, da nach Untersuchungen von AMSLER und HUBER mit Hilfe des Fluoresceintestes pupillenverengern-de Mittel (z. B. auch schon das weniger stark wirksame Pilocarpin) die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke deutlich zu steigern vermögen. Über einen diesbezüglichen Mintacoleffekt liegen Beobachtungen von QUINTIERI und VIKARI vor, über eine gesteigerte Fluoresceinpermeation in das Kammerwasser nach Tosmilenanwendung am Auge berichteten GITTler, PILLAT, POMMER und STUMPF.

Da zu Beginn der eigenen Untersuchungen im Juni 1959 im einschlägigen Schrifttum noch keine Angaben über das Eindringen von Reverin in das Kammerwasser nach intravenöser Injektion vorlagen, wurden zunächst zwei orientierende Vorversuche durchgeführt. Das bei ihnen gewählte methodische Vorgehen erwies sich als brauchbar und wurde deshalb auch bei den späteren Hauptversuchen beibehalten:

Die wässrige Reverinlösung wurde jeweils in die Vene eines Ohres injiziert, während das andere der Blutentnahme (6 ml) diente. Anschliessend wurde zu bestimmten Zeitpunkten beiden Augen durch Punktion der vorderen Augenkammer mit einer Tuberkulinspritze und feinsten Kanüle eine Menge von 0,2 ml Kammerwasser entnommen. Vor der Punktion wurde zur Oberflächenbetäubung dreimal Corneacain (3 %ig) in die Augen getropft. Das gewonnene Blut wurde zentrifugiert und Serum sowie Kammerwasser in sterilen Ampullen beziehungsweise Glasröhrchen eingeschmolzen und in mit Kohlensäureschnee beschickten Thermosflaschen in das Hygienische Institut der Universität Würzburg geschickt, wo am folgenden Tage die Bestimmung der Reverinkonzentration der einzelnen Proben durch Herrn Professor DIMMLING vorgenommen wurde. Als Methode diente ein Zylindertest mit *Bacillus cereus* als Testerger.

Die beiden orientierenden Vorversuche ergaben die in Tabelle 1 und in Tabelle 2 aufgeführten Werte:

TABELLE 1

Reverinkonzentrationen in Serum und Kammerwasser von Kaninchen
nach intravenöser Injektion von 10 mg Reverin pro kg Körpergewicht

Tiernummer	Entnahmezeitpunkt nach der Injektion in Stunden	Konzentration im Serum γ/ml	Konzentration im Kammerwasser γ/ml	Quotient Kammerwasser-/ Serumkonzentration
1. rechtes Auge	2	3,43	0,14	0,04
1. linkes Auge	4	1,70	0,16	0,09
2. rechtes Auge	6	1,27	0,10	0,08
2. linkes Auge	7	0,80	fehlt	

Im ersten Vorversuch wurden ausserdem bei einem Kontrolltier Leerteste in Kammerwasser und Serum ausgeführt.

Im zweiten Vorversuch wurden 20 mg Reverin pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Dabei wiesen jeweils die rechten Augen der Versuchstiere einen Zustand nach früher durchgemachter Serumuveitis auf.

TABELLE 2
a) Reverinkonzentrationen im Serum und im Kammerwasser
der linken gesunden Augen von 6 Kaninchen
nach intravenöser Injektion von 20 mg Reverin pro kg Körpergewicht

Tiernummer	Entnahmezeitpunkt nach der Injektion in Stunden	Konzentration im Serum γ/ml	Konzentration im Kammerwasser γ/ml	Quotient	
				Kammerwasser-/ Serumkonzentration	
11	30	28,6	2,65		0,092
5	60	22,9	1,25		0,055
7	90	16,0	1,01		0,063
1	135	12,7	1,25		0,099
2	180	7,1	0,81		0,11
8	240	4,5	0,18		0,04

TABELLE 2

b) Reverinkonzentrationen im Serum und im Kammerwasser
der rechten Augen (Zustand nach Serumuveitis) von 6 Kaninchen
nach intravenöser Injektion von 20 mg Revertin pro kg Körpergewicht

Tiernummer	Entnahmezeitpunkt nach der Injektion in Minuten	Konzentration im Serum γ/ml	Konzentration im Kammerwasser γ/ml	Quotient	
				Kammerwasser-/ Serumkonzentration	
11	30	28,6	2,80		0,098
5	60	22,9	1,68		0,073
7	90	16,0	1,40		0,087
1	135	12,7	2,31		0,182
2	180	7,1	0,62		0,087
8	240	4,5	0,20		0,045

Die Resultate dieser beiden Vorversuche zeigten, dass bei Gabe therapeutischer Dosen von Reverin (10 und 20 mg/kg Körpergewicht) nachweisbare Wirkstoffmengen in das Kammerwasser übertreten und in diesem auch hinreichend zuverlässig quantitativ zu erfassen waren.

Es konnten daher die gewählten Versuchsbedingungen bei Untersuchungen an einem grösseren Tiermaterial beibehalten werden.

Die Hauptversuche wurden zunächst mit 10 Kaninchen durchgeführt. In den Bindehautsack des jeweils rechten Auges dieser Tiere wurde zweimal (10 Minuten vor und unmittelbar vor der Reverininjektion) Mintacol 1:6000 beziehungsweise Tosmilen 0,5 %ig getropft. Während der beiden ersten Versuche gingen 3 Tiere 15 bis 30 Minuten nach der Tosmilenanwendung ein, weshalb in späteren Experimenten dann nur noch Mintacol zur Anwendung kam.⁺⁾

Danach erhielten alle Tiere 10 mg Reverin/kg Körpergewicht intravenös. 30, 60, 90, 120, 150, 180, und 240 Minuten nach der Reverinzufuhr wurden bei je einem Tier Blut und Kammerwasser beider Augen in der schon beschriebenen Weise entnommen und zum Versand vorbereitet. Ein gleicher Versuch wurde in Abständen von je einer Woche bei allen Tieren neunmal wiederholt, wobei bei den einzelnen Kaninchen jeweils andere Abnahmezeitpunkte gewählt wurden als in den vorausgegangenen Experimenten. Auf diese Weise konnten von allen Kaninchen Reverinwerte zu verschiedenen Zeiten nach der Wirkstoffapplikation erhalten werden, und die später gebildeten Mittelwerte entstammten stets dem gleichen Kollektiv.

Spätere Versuche mit subconjunctivalen Reverininjektionen wurden -abgesehen von der anderen Applikationsart- methodisch in der gleichen Weise durchgeführt.

D. DIE EIGENEN UNTERSUCHUNGEN UND IHRE ERGEBNISSE

I. REVERINKONZENTRATIONEN IN BLUTSERUM UND KAMMERWASSER VON KANINCHEN NACH INTRAVENÖSER WIRKSTOFFZUFUHR

Die an 10 Kaninchen gewonnenen Ergebnisse der Reverinbestimmungen in Blut und Kammerwasser sind in den folgenden Tabellen 3 bis 7 sowie in den Abbildungen 1, 2 und 3 zusammengestellt.

⁺⁾ MÜLLER-STÜLER berichtet über einen fast tödlichen Vagusschock nach einem Tropfen Tosmilen bei einer sonst kreislaufgesunden Patientin. Nach PILLAT und GITTLER soll es sich dabei um einen Summationseffekt nach vorher verwendeten anderen Parasympathicomimeticis handeln.

TABELLE 3

Reverinkonzentrationen im Blutserum von Kaninchen
nach intravenöser Reverininjektion von 10 mg/kg Körpergewicht

Entnahmezeitpunkt nach Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Konzentration in	13,43	6,64	7,35	5,67	4,90	3,10	4,26
γ/ml	13,48	10,30	6,48	8,40	5,56	4,80	2,69
	13,20	10,68	5,75	7,98	7,40	4,53	4,23
	11,88	7,52	6,75	5,10	5,97	4,44	2,90
	9,46	9,39	7,98	7,09	4,34	4,08	3,37
	19,30	7,94	6,04	6,61	6,85	5,27	2,84
	8,94	8,53	7,31	6,07	4,69	2,65	3,14
	11,70	7,50	6,08	4,65	5,18	4,40	2,91
	8,29	8,96	7,20	6,80	7,25	5,26	4,04
	8,00	9,52	7,99	5,42	4,01	5,17	
Mittelwert von je							
10 Bestimmungen	11,77	8,7	6,9	6,38	5,62	4,37	3,38
(bzw. 9) u. Streuung	+ 3,38	+ 1,29	+ 0,92	+ 1,22	+ 1,19	+ 0,88	+ 0,68

TABELLE 4

Reverinkonzentrationen im Kammerwasser gesunder Kaninchenaugen
(linke Augen der Versuchstiere)
nach intravenöser Reverininjektion von 10 mg/kg Körpergewicht

Entnahmezeitpunkt nach Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Konzentration in	0,53	0,69	1,10	0,78	0,47	0,63	0,85
γ/ml	1,66	0,62	1,23	1,70	0,96	1,01	0,64
	0,61	0,59	0,75	0,45	1,03	0,81	0,53
	0,72	0,59	0,27	1,13	0,45	1,13	0,64
	1,60	0,90	0,80	1,43	0,84	0,68	0,95
	5,15	1,18	0,86	0,87	1,04	0,81	0,44
	1,04	1,42	0,94	0,79	0,99	1,20	0,63
	1,42	0,86	0,93	1,48	1,31	1,87	0,83
	1,27	1,31	1,31	2,02	1,27	1,93	0,94
	0,39	1,42		0,76	1,19	0,88	
Mittelwert von je							
10 Bestimmungen	1,439	0,958	0,99	1,14	0,955	1,095	0,718
(bzw. 8 u. 9)							
u. Streuung	+1,38	+0,34	+0,21	+0,5	+0,3	+0,46	+0,17

TABELLE 5

Reverinkonzentrationen im Kammerwasser von Kaninchen
nach Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke durch Mintacol bzw. Tosmilen
vor der intravenösen Injektion von 10 mg Reverin/kg Körpergewicht
(Rechte Augen der Versuchstiere)

Entnahmezeitpunkt nach Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Konzentration in γ/ml	1,32T+)	1,09	1,40	0,86	0,75T	0,81	1,06
	2,67++)	3,90	2,22	1,79	1,24	1,05	0,93
	1,21	1,03	0,58	0,86	1,13	1,07	0,53
	0,88T	1,10	1,46	1,12	1,11T	1,32	0,17
	1,30	0,95	1,57	2,67	0,98	0,90	0,49
	1,36	1,44	5,76	0,58	1,78	1,14	0,74
	1,68	1,78	1,29	2,22	1,20	0,59	2,30
	1,12	1,00	0,80	2,78	1,41	0,78	0,85
	1,51	2,60	1,85	1,38	1,76	1,32	0,77
	0,47	4,05	1,53T	0,95	1,12	0,81	
Mittelwert von je 10 Bestimmungen	1,352	1,894	1,846	1,521	1,248	0,979	0,871
(bzw. 9) u. Streuung	+0,57	+1,21	+1,45	+0,8	+0,33	+0,24	+0,6

TABELLE 6

Quotienten aus Kammerwasserkonzentrationen und Serumkonzentrationen
bei Kaninchen nach intravenöser Gabe von 10 mg Reverin pro kg Körpergewicht
(Kammerwasser der gesunden linken Augen der Versuchstiere)

Entnahmezeitpunkt nach Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Quotienten	0,039	0,104	0,15	0,138	0,096	0,203	0,20
	0,121	0,060	0,189	0,202	0,173	0,21	0,238
	0,046	0,055	0,13	0,056	0,139	0,179	0,125
	0,061	0,078	0,047	0,221	0,075	0,255	0,22
	0,169	0,097	0,142	0,20	0,194	0,17	0,281
	0,267	0,148	0,128	0,132	0,152	0,152	0,15
	0,116	0,166	0,153	0,13	0,21	0,453	0,2
	0,122	0,114	0,182	0,318	0,253	0,425	0,322
	0,153	0,146	0,1	0,296	0,175	0,367	0,206
	0,048	0,149		0,14	0,296	0,17	
Mittelwert von je 10 Bestimmungen	0,114	0,112	0,147	0,183	0,176	0,256	0,216
(bzw. 8 u. 9)							

+) = vorherige Tosmileninstillation

++) = vorherige Mintacolininstillation

TABELLE 7

Quotienten aus Kammerwasserkonzentrationen und Serumkonzentrationen
bei Kaninchen nach intravenöser Gabe von 10 mg Reverin pro kg Körpergewicht
und nach Schrankenlockerung durch Mintacol bzw. Tosmilen
(Rechte Augen der Versuchstiere)

Entnahmezeitpunkt nach Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Quotienten	0,099	0,164	0,19	0,152	0,153	0,262	0,25
T+)					T		
	0,199	0,38	0,344	0,211	0,223	0,223	0,346
++)							
	0,092	0,098	0,101	0,108	0,153	0,236	0,126
	0,074	0,146	0,216	0,22	0,186	0,298	0,058
T					T		
	0,138	0,1	0,197	0,367	0,226	0,22	0,145
	0,07	0,182	0,955	0,088	0,26	0,216	0,26
	0,188	0,209	0,176	0,336	0,256	0,223	0,734
	0,096	0,133	0,132	0,598	0,273	0,177	0,292
	0,182	0,291	0,257	0,202	0,243	0,251	0,19
	0,059	0,426	0,192	0,176	0,279	0,156	
			T				
Mittelwert von je 10 Bestimmungen (bzw 9)	0,12	0,213	0,276	0,248	0,225	0,226	0,267

+) = bei vorheriger Tosmileninstillation

++) = bei vorheriger Mintacolininstillation

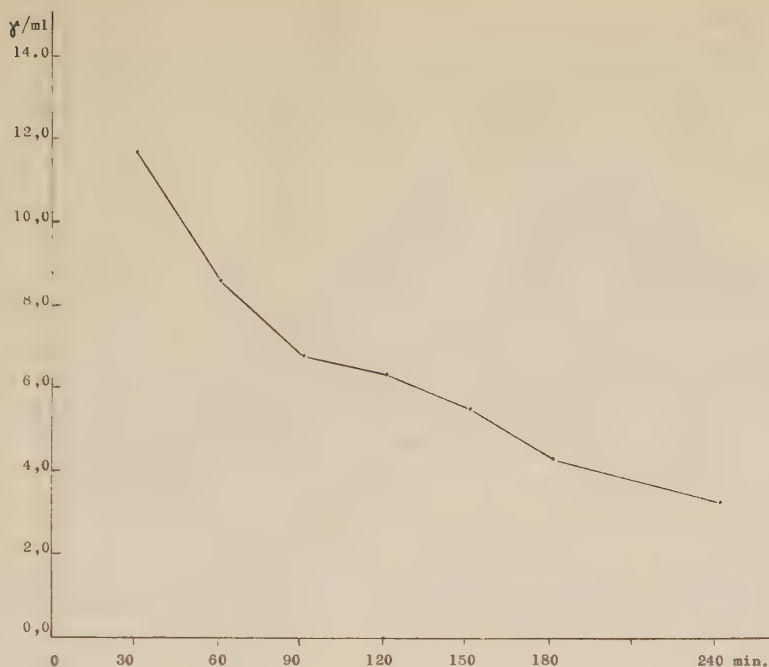


ABBILDUNG 1

Reverinkonzentrationen im Blutserum von Kaninchen nach intravenöser Injektion
 von 10 mg Reverin pro kg Körpergewicht
 Mittelwerte von jeweils 10 Tieren

Abszisse: Zeitpunkt der Blutabnahme in Minuten nach der Injektion

Ordinate: Reverinkonzentration in γ/ml

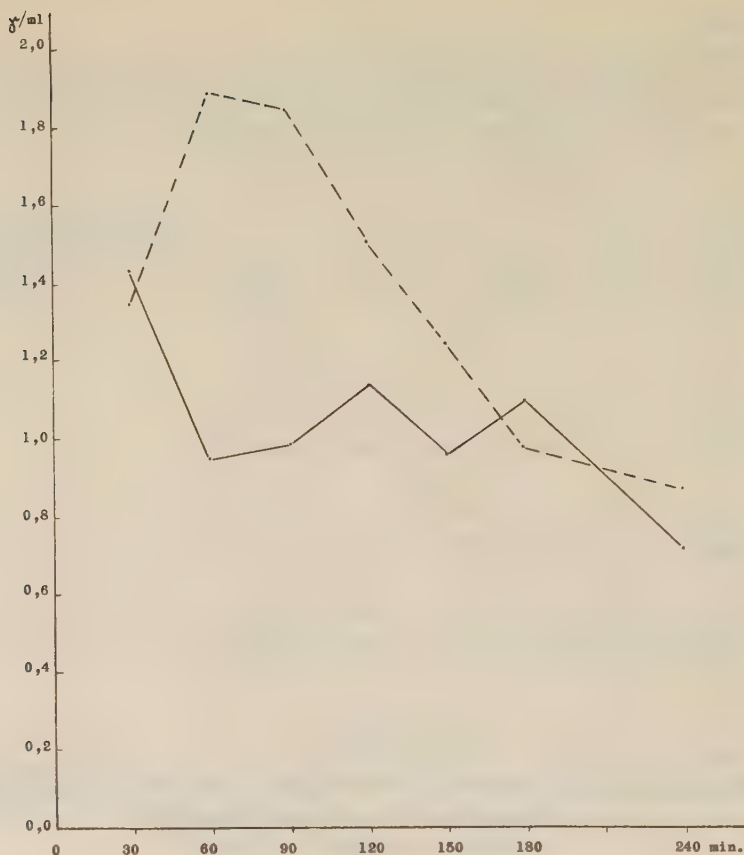


ABBILDUNG 2

Reverinkonzentrationen im Kammerwasser von Kaninchenaugen
nach intravenöser Gabe von 10 mg Reverin pro kg Körpergewicht

- a) im gesunden Kaninchenauge (Mittelwerte der linken Augen von 10 Tieren)
= —————
- b) nach Schrankenlockerung durch Mintacol oder Tosmileninstillation (Mittelwerte der rechten Augen von 10 Tieren) = - - - - -

Abszisse: Zeitpunkt der Kammerwasserabnahme in Minuten nach der Injektion
Ordinate: Reverinkonzentration γ/ml

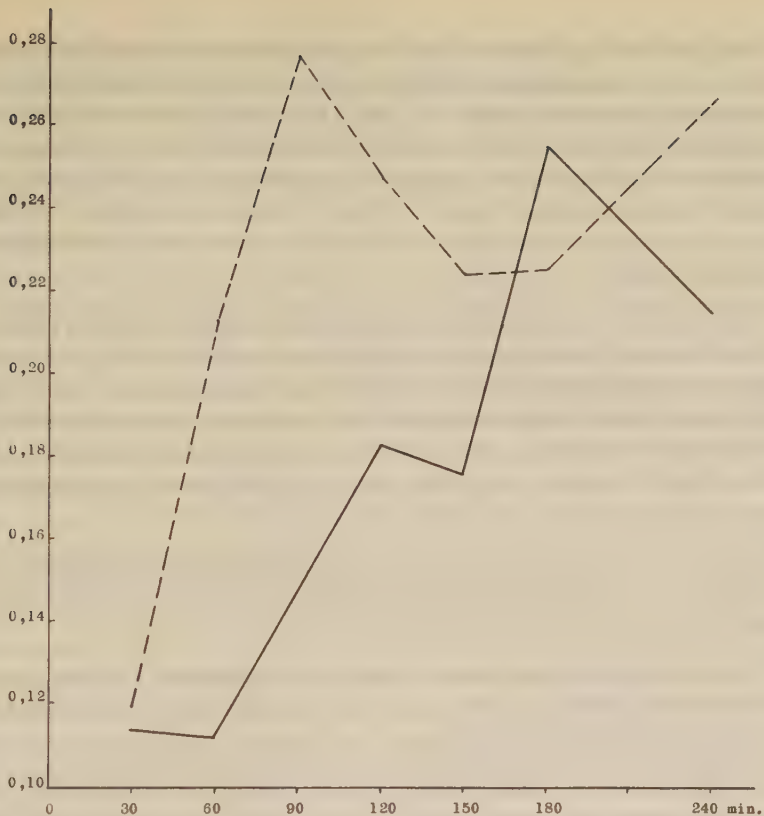


ABBILDUNG 3

Quotient Kammerwasserkonzentration/Serumkonzentration
nach intravenöser Gabe von 10 mg Reverin pro kg Körpergewicht

- a) Quotient aus Kammerwasserkonzentration im gesunden Kaninchenauge und Serumkonzentration (Mittelwerte von je 10 Quotienten) = —————
- b) Quotient aus Kammerwasserkonzentration nach Schrankenlockerung durch Min-tacol bzw. Tosminen und Serumkonzentration (Mittelwerte von je 10 Quotienten)
= - - - - -

Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

Ordinate: Quotient Kammerwasser-/Serumkonzentration

Aus Tabelle 3 geht hervor, dass die Serumkonzentration des Reverins bis 90 Minuten nach der intravenösen Wirkstoffapplikation deutlich und von da an bis zum 4-Stundenwert langsamer abfällt. (s. Abb. 1). Ihr Mittelwert beträgt 30 Minuten nach der Injektion 11,77 γ /ml und nach 4 Stunden nur noch 3,38 γ /ml. Auf Konzentrationsbestimmungen zu späteren Zeitpunkten wurde verzichtet, weil schon der erste Vorversuch gezeigt hatte, (s. Tab. 1), dass dann nur noch recht niedrige Serumwerte und keine noch sicher messbaren Kammerwasserkonzentrationen mehr zu erwarten waren.

Die Kammerwasserkonzentration in gesunden Kaninchenaugen (Tab. 4) lässt zwischen 30- und 60-Minutenwert ebenfalls einen gewissen Abfall erkennen, der jedoch anschliessend weit geringer ist als der im Serum (Abb. 2). Nach 4 Stunden beträgt vor allem die durchschnittliche Kammerwasserkonzentration noch immer die Hälfte des 30 Minuten nach der Injektion erreichten Höchstwertes, während im Serum zu diesem Zeitpunkt nur mehr weniger als ein Drittel der Ausgangskonzentration nachweisbar ist.

Daraus ist zu schliessen, dass Reverin sehr rasch nach der intravenösen Injektion die Blut-Kammerwasser-Schranke passiert und danach nur relativ langsam wieder aus dem Kammerwasser verschwindet.

Die maximale Reverinkonzentration im Kammerwasser (30 Minuten nach der Injektion) beträgt mehr als 10 % der entsprechenden Serumkonzentration.

Der rasche Konzentrationsabfall im Serum und das langsame Verschwinden des Reverins aus dem Kammerwasser führen zu einem deutlichen Anstieg der Mittelwerte des Quotienten Kammerwasser-/Serumkonzentration. Vom 60-Minutenwert an steigt die entsprechende Kurve steil an, um ihr Maximum nach 3 Stunden zu erreichen. (Abb. 3). Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Kammerwasserkonzentration mehr als 25 % derjenigen des Serums.

Vergleicht man die im Kammerwasser der rechten Augen nach Mintacol- oder Tosmilenanwendung gefundenen Reverinkonzentrationen (Tab. 5) mit den soeben besprochenen, an unbeeinflussten Augen erhaltenen (Tab. 4), so kann kein Zweifel daran bestehen, dass der schrankenlockernde Effekt dieser Parasympathikomimetika zu einer Anreicherung des Wirkstoffes in der vordern Augenkammer führt. Während die Kammerwasserkonzentration der normalen Augen nach einem Maximum 30 Minuten p.i. abfällt, wird nach Schrankenlockerung der Maximalwert erst 60 Minuten nach der Injektion erreicht. Vom 90-Minutenwert ab fällt die Konzentrationskurve auch hier wieder ab, aber bis zu 3 Stunden nach der Injektion liegen die Konzentrationen in den Augen mit vorausgegangener Mintacol- oder Tosmilenanwendung deutlich höher. (s. a. Abb. 2). Diese Verhältnisse werden ebenfalls durch die Ermittlung des Quotienten Kammerwasser-/Serumkonzentration und seine graphische Darstellung im zeitlichen Ablauf eindrucksvoll veranschaulicht. (Abb. 3).

Der Unterschied der Reverinkonzentrationen im rechten und linken Auge ist beträchtlich: 60 Minuten p. i. ist die mittlere Reverinkonzentration nach Schrankenlockerung ungefähr doppelt so hoch wie am unbeeinflussten Auge. (1,894 beziehungsweise 0,958 γ /ml). Diese Schrankenlockerung erstreckt sich dabei unter den gewählten Versuchsbedingungen über einen Gesamtzeitraum von mehr als 2 Stunden.

II. REVERINKONZENTRATIONEN IM KAMMERWASSER UND BLUTSERUM VON KANINCHEN NACH SUBCONJUNCTIVALER WIRKSTOFFZUFUHR

Da die mitgeteilten Versuche gezeigt hatten, dass beim Kaninchen nach intravenöser Reverinapplikation therapeutischer Dosen wirksame Konzentrationen dieses Tetracyclinderivates im Kammerwasser nachzuweisen sind, schien es von Interesse, die entsprechenden Verhältnisse nach subconjunctivaler Injektion dieses Antibiotikums zu untersuchen.

Für diese Versuche standen 6 Kaninchen zur Verfügung, deren rechte Augen alle einen Zustand nach Entzündung mit Hornhautnarben aufwiesen. Die linken Augen waren normal. Vor der Injektion unter die Bindehaut wurden die Augen mit 3 %igem Corneacain anästhesiert. Die Injektionsmenge betrug beiderseits 0,4 ml der für intramuskuläre Injektionen bestimmten Ampullenlösung, der Reveringehalt 10 mg. Die Injektionslösung wurde an allen Augen gut vertragen. Am folgenden Tag bestand ein nur noch geringer Reizzustand, nach drei Tagen waren alle Bulbi wieder reizfrei, sodass auch dieser Versuch an den gleichen Tieren mehrfach wiederholt werden konnte mit jeweils wechselnden Abnahmezeiten für Blut und Kammerwasser.

Die Ergebnisse dieser bisher nur orientierenden Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen 8-10 zusammengestellt, wobei wegen der noch geringen Zahl der Einzelwerte und ihrer beträchtlichen Streuung von einer Mittelwertbildung Abstand genommen wurde:

TABELLE 8

Reverinkonzentrationen im Kammerwasser gesunder Kaninchenaugen nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg Reverin

Zeitpunkt der Kammerwasserabnahme nach Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Konzentration in γ /ml	3,39	6,30	1,58	2,04	2,01	4,40	3,97
	14,76	9,66	5,44	9,06	2,18	2,59	2,49
	5,22	2,96	4,16	9,12	8,64	0,65	0,69
	1,26	3,14					

TABELLE 9

Reverinkonzentrationen im Kammerwasser von Kaninchenaugen
nach abgeklungener Entzündung der vorderen Augenabschnitte
(rechte Augen der Versuchstiere)
nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg Reverin

Zeitpunkt der Kammerwasserabnahme n. Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Konzentration in	3,33	5,16	3,95	3,96	6,60	1,76	0,37
γ /ml	13,98	4,94	0,80	6,60	1,54	1,64	2,85
	3,56	2,76	0,89	5,94	8,34	0,98	1,70
	1,37	1,86					

TABELLE 10

Reverinkonzentrationen im Blutserum von Kaninchen
nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg Reverin

Zeitpunkt der Blutabnahme n. Inj. in Minuten	30	60	90	120	150	180	240
Konzentration in	6,24	5,96	2,17	2,15	2,85	2,09	1,24
γ /ml	6,98	1,97	4,94	1,55	3,03	2,60	2,45
	5,49	2,53	1,86	2,70	2,91	1,76	1,23
	3,86	3,29					

Diese zunächst orientierenden Untersuchungen lassen trotz der beträchtlichen Schwankungen der Werte im Kammerwasser einzelner Tiere beim Vergleich mit den nach intravenöser Injektion erhaltenen erkennen, dass durch subconjunctivale Injektion von Reverin in den meisten Fällen höhere Wirkstoffmengen im Kammerwasser zu erzielen sind, wobei auch hier nach vier Stunden noch therapeutisch wirksame Konzentrationen gefunden werden können. In Augen mit einem Zustand nach abgeklungener Entzündung der vorderen Abschnitte (Tab. 9) fanden sich dabei ähnliche Konzentrationsverhältnisse wie an gesunden (Tab. 8).

Bemerkenswerter Weise wurden auch bei dieser Applikationsart infolge der offenbar recht guten Resorption aus dem subconjunctivalen Raum nicht unbeträchtliche Wirkstoffmengen im Serum gefunden. Sie entsprechen der Grössenordnung nach etwa den im Kammerwasser nachgewiesenen.

Wenn auch sicher noch weitere Untersuchungen in dieser Richtung nötig sind, so lässt sich doch wohl jetzt schon sagen, dass die subconjunctivale Applikationsart zur Erzielung möglichst hoher Wirkstoffkonzentrationen im Augeninneren besonders geeignet sein dürfte

E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE ANHAND DES EINSCHLÄGIGEN SCHRIFTTUMS

Nach den eigenen Untersuchungen dringt das Antibiotikum Reverin sowohl bei intravenöser als auch bei subconjunctivaler Anwendung offenbar recht gut in das Augennere ein. Um über seinen damit zu erwartenden Wert in der klinischen Therapie bakteriell bedingter Augenentzündungen etwas aussagen zu können, scheint ein Vergleich mit den entsprechenden Permeationsverhältnissen anderer Antibiotika am Platze. Es soll daher zunächst ein Überblick über die wichtigsten Arbeiten zahlreicher Autoren gegeben werden, die sich mit dem Eindringen verschiedener dieser Substanzen in das Augennere nach intravenöser Injektion befasst haben.

Penicillin

Im Tierversuch fand LEOPOLD nach intravenöser Gabe von 4000 OE/kg Körpergewicht beim normalen Kaninchenauge keinen Übertritt von Penicillin in das Kammerwasser, beim künstlich infizierten Auge 0,07 OE/ml. WITZEL u. a. stellten zwei Stunden nach intravenöser Injektion von 10 000 IE/kg Körpergewicht im Kaninchenserum eine Konzentration von 1,3 IE/ml, im Kammerwasser von 0,1 IE/ml fest.

Nach Untersuchungen von RYCROFT, KLEMENS und LINNEN tritt beim Menschen keine therapeutisch wirksame Menge Penicillin vom Blut in das Kammerwasser des gesunden Auges über, dagegen konnte SAUBERMANN nach Injektion von 600 000 OE nach einer Stunde im Serum 1,42 OE/ml und im Kammerwasser 0,045 OE/ml nachweisen. 3 000 000 OE i. v. ergaben nach einer Stunde und 20 Minuten Werte von 18,5 OE/ml im Serum und solche von 8,6 OE/ml im Kammerwasser, wobei es sich allerdings um Augen mit pathologischen Druckverhältnissen oder intraokularen Infektionen handelte.

Auch BLEEKER fand beim Kaninchen eine erhöhte Schrankenpermeabilität für Penicillin nach experimenteller intraokularer Infektion.

PAPAPANOS u. a. erhielten beim Kaninchen fast doppelt so hohe Werte im Kammerwasser nach Injektion von Penicillin G (Benzylpenicillin) wie nach Gabe von Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin).

Streptomycin

LEOPOLD und NICHOLS fanden bei Kaninchen 4 Stunden nach intravenöser Injektion von 10 mg Streptomycin pro kg Körpergewicht im Kammerwasser 3 γ /ml und 30 Minuten nach 100 mg/kg Körpergewicht 35 γ /ml. Beim Menschen konnten diese Autoren 30 Minuten nach intravenöser Zufuhr von 600 mg in einem normalen Auge 1,0 γ /ml und in zwei Augen mit Glaucoma absolutum 3,0 γ /ml nachweisen.

KAHAN u. a. stellten eine Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke für Streptomycin nach Punktion des anderen Auges, bei tuberkulöser Uveitis und nach Tuberkulininjektion beim Vorliegen einer solchen fest.

Sowohl beim Streptomycin als auch beim Penicillin spielt allerdings die intravenöse

Injektion therapeutisch nicht die Rolle wie die subconjunctivale oder die intramuskuläre Applikation.

Aureomycin

DE ROETHH gab Kaninchen 20 mg Aureomycin pro kg Körpergewicht intravenös und fand danach im Kammerwasser Konzentrationen von 0,04-0,4 γ /ml. WITZEL, FIELDING und ORMSBY bestimmten nach Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht weniger als 0,05 γ /ml, BELLOWS fand nach ebenfalls 50 mg pro kg 0,6 γ /ml, während DOUVAS nach 30 mg/kg keine erfassbaren Wirkstoffmengen in der vorderen Augenkammer nachweisen konnte.

Es bestand daher die Auffassung, dass nur ein ungenügender Übertritt von Aureomycin in das Kammerwasser nach intravenöser Injektion erfolge.

SAUBERMANN stellte dagegen beim Menschen nach intravenöser Gabe von 1,0 g beziehungsweise 2,0 g Aureomycin in erkrankten Augen folgende Konzentrationen fest:

nach 1,0 g Aureomycin-HCl

nach 1 Std. 28 Min.	im Kammerwasser:	0,16 γ /ml	im Serum:	8,9 γ /ml
" 1 Std. 40 Min.	" "	0,56 γ /ml	" "	17,0 γ /ml
" 1 Std. 48 Min.	" "	0,56 γ /ml	" "	8,5 γ /ml

nach 2,0 g Aureomycin-HCl

nach 1 Std. 30 Min.	im Kammerwasser:	0,217 γ /ml	im Serum	6,1 γ /ml
" 4 Std. 30 Min.	" "	6,26 γ /ml	" "	44,1 γ /ml
" 8 Std.	" "	4,53 γ /ml	" "	11,3 γ /ml

Terramycin

SAUBERMANN fand ebenfalls nach intravenöser Zufuhr von 1g Terramycin-HCl beim Menschen einen raschen Übertritt dieses Antibiotikums in das Kammerwasser und zwar nach:

1 Std. 54 Min.	im Kammerwasser:	1,36 γ /ml	im Serum:	20,34 γ /ml
2 Std.	" "	3,13 γ /ml	" "	25,0 γ /ml
4 Std. 30 Min.	" "	2,34 γ /ml	" "	22,03 γ /ml

Dagegen schienen Tierversuche nicht für einen ausreichenden Übertritt des Antibiotikums Terramycin in das Kammerwasser zu sprechen.

SORSBY u. a. konnten nach Gabe von 100 mg beim Kaninchen kein Terramycin im Kammerwasser nachweisen. WITZEL, FIELDING und ORMSBY fanden nach Zufuhr von 50 mg/kg Körpergewicht zwei Stunden später weniger als 0,12 γ /ml im Kammerwasser von Kaninchenaugen, CANNON, NICHOLS und LEOPOLD bei gleicher Injektionsdosis und ebenfalls bei Kaninchen nach zwei und sechs Stunden keine nachweisbaren Wirkstoffmengen in der vorderen Augenkammer. Dagegen erhielten sie nach 30 Minuten Werte von 5 γ /ml beziehungsweise sogar 20 γ /ml. DOUVAS, FEATHERSTONE und BRALEY erhielten 3 γ /ml im Kammerwasser von

Kaninchenaugen, nachdem sie 30 mg Terramycin pro kg Körpergewicht intravenös injiziert hatten.

Sowohl Aureomycin als auch Terramycin sind damit in ihrer Penetrationsfähigkeit aus dem Blut in das Kammerwasser dem Tetracyclin unterlegen (ABRAHAM und BURNETT).

Über weitere, seltener angewandte Antibiotika fanden sich im Schrifttum nur wenige Angaben von Kammerwasserkonzentrationen nach intravenöser Verabreichung:

Ilotycin

So stellten WITZEL, FIELDING und ORMSBY beim Kaninchen nach Injektion von Ilotycin (Ilotycinglukoheptonat 50 mg/kg Körpergewicht intravenös) zwei Stunden später im Serum 3,7 γ /ml, im Kammerwasser 1,3 γ /ml fest.

Erythromycin

Sehr niedrige, aber für grampositive Bakterien ausreichende Kammerwasserkonzentrationen fanden NAIB, HALLETT und LEOPOLD für Erythromycin nach intravenöser Injektion beim Kaninchen.

Gaben von 50 mg führten zu folgenden Werten:

	im Kammerwasser:	im Serum:	im Kammerwasser nach Abrasio Corneae:
nach 1 Std.	0,6 γ /ml	0,8 γ /ml	0,7 γ /ml
" 2 Std.	0,2 γ /ml	0,5 γ /ml	0,2 γ /ml
" 4 Std.	-	-	-

Nach Injektion von 100 mg wurden folgende Werte gefunden:

	im Kammerwasser:	im Serum:	im Kammerwasser nach Abrasio Corneae:
nach 1 Std.	0,7 γ /ml	1,7 γ /ml	0,7 γ /ml
" 2 Std.	-	0,3 γ /ml	-
" 4 Std.	-	-	-

Besonders auffallend sind hier die niedrigen Serumkonzentrationen.

Neomycin wirkt nach SORSBY und UNGAR bei allgemeiner Verabreichung hochtoxisch und kommt daher für die Injektion grösserer Wirkstoffmengen nicht in Betracht.

Amphotericin B wurde von MONTANA und SERVY im Kammerwasser von Kaninchenaugen nach intravenöser Injektion von 5 mg nicht gefunden.

Spiramycin wurde von FURGIUELE u.a. an Albinokaninchen auf sein Eindringen in das Kammerwasser untersucht. Nach intravenösen Injektionen von 10-200 mg Wirkstoffmenge konnte das Antibiotikum nicht im Kammerwasser und Glas-körper des normalen Tierauges nachgewiesen werden. Allerdings trat es nach vor-

ausgegangener Vorderkammerpunktion in das zweite Kammerwasser über und liess sich auch nach Injektion noch höherer Dosen oder nach künstlichen Infektionen des vorderen oder hinteren Augenabschnittes im Kammerwasser nachweisen.

Magnamycin (Carbomycin) wurde von HAUSLER, ORMSBY und MUNCK im Kammerwasser von Kaninchenaugen bestimmt. Sie fanden nach intravenöser Injektion 45 Minuten später folgende Werte:

	im Kammerwasser:	im Serum:
bei 25 mg/kg	0,62 - 2,5 γ /ml	2,5 - 5 γ /ml
" 50 mg/kg	0,62 - 5,0 γ /ml	5 - 10 γ /ml
" 100 mg/kg	1,25 - 5,0 γ /ml	5 - 20 γ /ml
" 200 mg/kg	2,5 - 5,0 γ /ml	10 - 20 γ /ml

Die Kammerwasserkonzentrationen konnten durch Kurzwellenbehandlung der Augen erhöht werden.

Novobiocin (Cathomycin, Streptonivicin, Cardelmicin). SERY u. a. untersuchten Kaninchen mit normalen Augen und fanden nach intravenösen Injektionen von Wirkstoffmengen bis zu 100 mg im Kammerwasser kein Novobiocin. Auch bei Gaben von mehr als 500 mg war das Kammerwasser nach 4 Stunden wieder frei von dem Antibiotikum. Die im einzelnen mitgeteilten Werte sind folgende:

Injektionsdosis:	Entnahmezeitpunkt nach Injektion:	Konzentration im Kammerwasser	Konzentration im Serum
20 mg	30 Min. - 4 Std.	-	-
100 mg	30 Min. - 1 Std.	-	27 - 81 γ /ml
100 mg	2, 3, 4, 5 Std.	-	-
500 mg	1 Std.	< 30 γ /ml	> 240 γ /ml
	2 Std.	20 - 30 γ /ml	> 240 γ /ml
	3 Std.	< 30 γ /ml	80 - 240 γ /ml
	4 Std.	-	27 γ /ml

Nach Säureverätzung der Cornea waren die Kammerwasserkonzentrationen höher, besonders im zweiten Kammerwasser, das 30 - 45 Minuten nach der ersten Vorderkammerpunktion abgenommen wurde:

Injektionsdosis:	Entnahmezeitpunkt nach Injektion:	Konzentration im 1. Kammerwasser	Konzentration im 2. Kammerwasser
100 mg	60 - 90 Min.	< 30 γ /ml	20 - < 90 γ /ml
	2 Std.	-	-
400 mg	1 Std.	30 - 90 γ /ml	90 - 180 γ /ml
500 mg	3 Std.	30 - 90 γ /ml	270 - 810 γ /ml

Novobiocin hatte auch in sehr hohen Dosen keinen toxischen Effekt auf das Auge.

Oleandomycin

Von DUMAS, FIELDING und ORMSBY konnte im Kaninchenversuch gezeigt werden, dass Oleandomycin leicht vom Blut in das Kammerwasser übertritt. Bemerkenswert ist dabei, dass das Antibiotikum im Kammerwasser längere Zeit als im Serum nachgewiesen werden konnte.

Das Wirkungsspektrum von Oleandomycin ähnelt dem des Erythromycins und ist enger als diejenigen von Chloramphenicol und den Tetracyclinen.

Im einzelnen fanden die Autoren folgende Werte:

Bei intravenöser Injektion von 50 mg Oleandomycin pro kg Körpergewicht						
nach 1 Stunde	im Serum:	4,8 γ /ml	im Kammerwasser:	2,4 γ /ml		
" 2 Stunden	" "	2,4 γ /ml	" "	1,8 γ /ml		
" 4 "	" "	1,2 γ /ml	" "	0,9 γ /ml		
" 6 "	" "	<0,3 γ /ml	" "	<0,3 γ /ml		
" 24 "	" "	<0,3 γ /ml	" "	<0,3 γ /ml		

Bei Injektion von 100 mg/kg Körpergewicht intravenös
nach 1 Stunde im Serum: 6,0 γ /ml im Kammerwasser: 3,0 γ /ml

Während der ersten 4 Stunden betrug bei beiden Dosierungen die Kammerwasserkonzentration ungefähr die Hälfte der Serumkonzentration.

McCOY und LEOPOLD injizierten 25 und 50 mg/kg Körpergewicht intravenös. Die erzielten Kammerwasserkonzentrationen bei ihren Kaninchen waren höher als diejenigen der vorgenannten Untersucher und zwar:

Bei intravenöser Injektion von 25 mg/kg Körpergewicht der Kaninchen						
nach 1 Stunde	im Serum:	2,7 γ /ml	im Kammerwasser:	2,32 γ /ml		
" 2 Stunden	" "	0,84 γ /ml	" "	0,78 γ /ml		
" 4 "	" "	0,282 γ /ml	" "	0,64 γ /ml		
" 6 "	" "	0,167 γ /ml	" "	-		

(Mittelwerte von je 4 Augen)

Bei intravenöser Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht der Kaninchen						
nach 1 Stunde	im Serum:	5,98 γ /ml	im Kammerwasser:	3,38 γ /ml		
" 2 Stunden	" "	1,77 γ /ml	" "	2,20 γ /ml		
" 4 "	" "	0,795 γ /ml	" "	0,95 γ /ml		
" 6 "	" "	0,325 γ /ml	" "	0,60 γ /ml		

(Mittelwerte von je 6 Augen)

Oleandomycin zeigt somit eine sehr gute Schrankenpermeabilität bei relativ niedrigen Serumwerten.

Nach IKUI und HIYAMA erwiesen sich bisher Chloramphenicol und Tetracyclin als die bei Augenerkrankungen wirksamsten Antibiotika. Bei allgemeiner Verabreichung seien aber hier die bei Allgemeinerkrankheiten üblichen Dosen unzureichend.

Auch SAUBERMANN weist darauf hin, dass bei intraokularen Infekten grundsätzlich höhere Serumkonzentrationen benötigt werden als bei sonstigen bakteriellen Erkrankungen.

Chloramphenicol

Chloramphenicol geht in beträchtlichem Umfang vom Blut in das Kammerwasser über. Für den Menschen liegen Werte nach peroraler Applikation vor, wobei im Kammerwasser 50 % des Serumgehaltes erreichbar sein sollen (ABRAHAM und BURNETT).

LEOPOLD und Mitarbeiter injizierten Kaninchen 50, 100 und 150 mg/kg Körpergewicht. Nach 50 mg intravenös injiziertem Chloramphenicol wurden Kammerwasserwerte bis zu 30 γ /ml erreicht, nach 6 Stunden wurden noch bis zu 7 γ /ml festgestellt.

WITZEL, FIELDING und ORMSBY fanden nach intravenöser Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht bei Kaninchen 2 Stunden später im Serum 8 γ /ml, im Kammerwasser 2,2 γ /ml. KONDO konnte nach intravenöser Gabe das Antibiotikum 30 Minuten später im Kammerwasser des Kaninchenauges nachweisen.

Tetracyclin

Da das Reverin seiner chemischen Struktur und seinem Wirkungsbereich nach zu den Tetracyclinen gehört, bieten die bisher mitgeteilten Kammerwasser- und Serumwerte von Tetracyclin einerseits und Reverin andererseits direkte Vergleichsmöglichkeiten bezüglich des Eintretens dieser beiden Substanzen in das Kammerwasser.

HALLETT, NAIB und LEOPOLD injizierten Kaninchen 50 mg Tetracyclin intravenös und erhielten danach folgende Werte:

nach	im Serum:	im Kammerwasser des normalen Auges:	im Kammerwasser nach Abrasio Corneae:
1 Stunde	5,0 γ /ml	-	-
2 Stunden	10,0 γ /ml	0,3 γ /ml	-
4 "	10,0 γ /ml	0,2 γ /ml	0,2 γ /ml
8 "	0,3 γ /ml	-	-
24 "	-	-	-
(Mittelwerte von je 3 Tieren)			

Bei Gaben von 100 mg intravenös:

nach	im Serum	im Kammerwasser des normalen Auges:	im Kammerwasser nach Abrasio Corneae:
2 Stunden	20,0 γ /ml	1,0 γ /ml	1,0 γ /ml
4 "	1,0 γ /ml	-	-
(Mittelwerte von je 3 Tieren)			

Nach intravenöser Injektion von 150 mg:

nach	im Serum:	im Kammerwasser des normalen Auges:	im Kammerwasser nach Abrasio Corneae:
1 Stunde	45,0 γ /ml	7,0 γ /ml	16,0 γ /ml
2 Stunden	10,0 γ /ml	2,0 γ /ml	1,0 γ /mi
4 "	2,0 γ /ml	-	-

Trotz der relativ hohen Blutkonzentrationen wurden offenbar wirksame Kammerwasserkonzentrationen erst mit Gabe von 100 mg Tetracyclin intravenös oder mit noch höheren Dosen erreicht. Bei Zufuhr von 200 mg starben jedoch die drei benutzten Kaninchen einige Minuten nach der Injektion an Krämpfen. Gegen grampositive Bakterien wirksame Kammerwasserkonzentrationen im Kaninchenauge waren bis zu 2 Stunden nach intravenöser Injektion von 100 oder 150 mg zu ermitteln. Tetracyclin diffundiert aber rasch wieder aus dem Kammerwasser.

ABRAHAM und BURNETT nennen Tetracyclin das "Mittel der Wahl in der Ophthalmologie". Bei ihren Versuchen lag im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorigen Untersucher die toxische Dosis für das Kaninchen viel niedriger, nämlich schon bei mehr als 20 mg/kg Körpergewicht, intravenös injiziert, oder mehr als 30 mg/kg intraperitoneal. Die minimale therapeutische Konzentration von Tetracyclin liegt in vitro bei 1,56 γ /ml. Nach ENGLISH u. a. (zit. bei ABRAHAM und BURNETT) sollte als wirksame Kammerwasserkonzentration aber ein doppelt so hoher Wirkstoffgehalt gefordert werden.

Bei Menschen ergab eine 12stündige Tropfinfusion mit 14 mg/kg Körpergewicht intravenös folgende Werte:

11 Stunden nach Beginn der Infusion		30 Minuten später		60 Minuten später	
im 1. Serum	im 1. Kammerwasser	im 2. Serum	im 2. Kammerwasser	im 3. Serum	im 3. Kammerwasser
34 γ /ml	8,6 γ /ml	26 γ /ml	11 γ /ml	26 γ /ml	15 γ /ml
57 γ /ml	3,8 γ /ml	56 γ /ml	5 γ /ml	--	--
34 γ /ml	3,4 γ /ml	41 γ /ml	4 γ /ml	30 γ /ml	4,4 γ /ml
90 γ /ml	6,0 γ /ml	80 γ /ml	9 γ /ml	80 γ /ml	13 γ /ml
98 γ /ml	7,0 γ /ml	96 γ /ml	10 γ /ml	90 γ /ml	12 γ /ml

Das Verhältnis der Kammerwasser- zur Serumkonzentration betrug in %:

beim ersten Kammerwasser	7 - 25 %
beim zweiten Kammerwasser	10 - 27 %
beim dritten Kammerwasser	13 - 50 %

WITZEL, FIELDING und ORMSBY fanden dagegen beim Kaninchen nach intravenöser Gabe von 50 mg Achromycin-HCl pro kg Körpergewicht im Kammerwasser nur 0,5 - 3 % der Blutkonzentrationen, ABRAHAM und BURNETT nach intraperitonealer Verabreichung 10 %. KONDO erhielt nach 100 mg Tetracyclin intravenös nur sehr geringe Kammerwasserwerte.

SAUBERMANN fand in seinen Untersuchungen beim Menschen die Resultate von ABRAHAM und BURNETT bestätigt:

Nach Injektion von 0,5 g Tetracyclin waren nach

	im Serum:	im Kammerwasser nicht entzündeter Augen:
1 Stunde 45 Minuten	4,95 γ /ml	0,225 γ /ml

Nach Injektion von 1,0 g waren nach

	im Serum	im Kammerwasser nicht entzündeter Augen:
2 Stunden 20 Minuten	15,4 γ /ml	0,38 γ /ml

In entzündlich veränderten Augen führte dagegen die intravenöse Verabreichung von 1,0 g Tetracyclin zu folgenden Werten:

	nach	im Serum:	im Kammerwasser:
2 Stunden 30 Minuten		6,3 γ /ml	0,79 γ /ml
		18,0 γ /ml	1,6 γ /ml
1 "	27 "	32,5 γ /ml	6,3 γ /ml
1 "	39 "	23,4 γ /ml	3,13 γ /ml
4 "	20 "	64,51 γ /ml	7,39 γ /ml
4 "	40 "	<87,7 γ /ml	7,67 γ /ml
6 "	30 "	14,52 γ /ml	3,96 γ /ml
11 "	37 "	13,8 γ /ml	1,45 γ /ml
20 "		2,54 γ /ml	0,53 γ /ml

Reverin

Zur Zeit der eigenen Untersuchungen wurden von KNOTHE und MAHLER vergleichende Werte von Gewebskonzentrationen nach oraler und intravenöser Tetracyclingabe veröffentlicht. (September 1959)

Sie bestimmten nach Injektion von 20 mg Reverin pro kg Körpergewicht beim Kaninchen:

nach	im Serum:	im Kammerwasser:
3 Stunden	32,0 γ /ml	1,05 γ /ml
6 "	13,8 γ /ml	1,45 γ /ml
9 "	2,6 γ /ml	0,33 γ /ml
12 "	0,62 γ /ml	0,18 γ /ml
18 "	<0,23 γ /ml	

Beim Hund waren die Werte bei Gabe von 20 mg/kg folgende:

nach	im Serum:	im Kammerwasser:
3 Stunden	9,4 γ /ml	0,86 γ /ml
9 "	4,9 γ /ml	0,76 γ /ml

Vergleicht man die angeführten Mitteilungen über das Eintreten verschiedener Antibiotika in das Kammerwasser, so ist unter Berücksichtigung der eigenen Beobachtungen mit Reverin festzustellen, dass dieser Wirkstoff zu jenen antibiotischen Substanzen gehört, die relativ gut die Blut-Kammerwasser-Schranke zu passieren vermögen, und daher eine Anreicherung therapeutisch wirksamer Konzentrationen in den Augengeweben zu gewährleisten verspricht. Dies gilt sowohl für seine intravenöse Applikation als auch für die Anwendung in Form von gut verträglichen subconjunctivalen Injektionen. Reverin besitzt damit am Auge ein ähnlich gutes Permeationsvermögen wie etwa Streptomycin, Chloramphenicol, Oleandomycin und Magnamycin.

Es ist hinsichtlich seiner Schrankenpassage ihm verwandten Stoffen wie Tetracyclin, Terramycin und Aureomycin deutlich überlegen.

Diese Feststellung lässt seine Anwendung im klinischen Bereich berechtigt erscheinen, obwohl seine Wirksamkeit auf diesem Gebiet im Vergleich zu anderen Antibiotica auch noch von anderen Faktoren (Wirkungsspektrum, Erregerart, antibiotische Wirkungsäquivalente usw.) abhängt.

Abschliessend soll noch die Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke, in den eigenen Untersuchungen nach Mintacol- beziehungsweise Tosmilenanwendung für Reverin nachgewiesen, erwähnt werden.

Andere Beispiele einer Schrankenlockerung, nach Gabe von antibiotischen Substanzen oder mit Hilfe des Fluoresceintestes festgestellt, sind folgende:

Schrankenlockerung nach intraokularen Infektionen, (BLEEKER, SAUBERMANN), nach Säureverätzung des Auges (SERY u. a., ALLEN u. a.), nach Vorderkammerpunktion (FURGIUELE, ABRAHAM und BURNETT), nach Punktion des anderen Auges (KAHAN u. a.), nach Kurzwellenbestrahlung des Auges (HAUSLER u. a.), nach Ultraschallanwendung (NAKANISHI), nach nervaler Alteration (KÜCHLE), nach gefässerweiternden und -verengernden Substanzen (GITTler u. a.).

F. ZUSAMMENFASSUNG

In Untersuchungen an 22 Kaninchen wurde der Frage nachgegangen, ob und in welchem Umfang das Tetracyclinderivat Reverin bei intravenöser und subconjunctivaler Applikation in das Kammerwasser des Kaninchenauges übertritt. Hierzu wurden nach intravenöser Injektion von 10 mg Reverin/kg Körpergewicht beziehungsweise 10 mg Reverin subconjunctival in regelmässigen Zeitabständen (bis zu 4 Stunden) den Versuchstieren Blut und Kammerwasser entnommen und ihr Reveringehalt quantitativ mit Hilfe eines Zylindertestes mit *Bacillus cereus* als Testkeim bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führten zu folgenden Feststellungen:

1. Reverin tritt nach intravenöser Injektion rasch in die Vorderkammer des Kaninchenauges über. Die höchste mittlere Reverinkonzentration im Kammerwasser betrug 1,439 γ /ml, und zwar 30 Minuten nach der Injektion. Der entsprechenden Serumwert war mit 11,77 γ /ml ebenfalls nach 30 Minuten erreicht.
2. Die Reverinkonzentration in der Vorderkammer nahm langsamer ab als der Reveringehalt des Serums. 4 Stunden nach der Injektion betrugen die entsprechenden Werte 0,718 beziehungsweise 3,38 γ /ml.

3. Nach ~~Mintacol~~ beziehungsweise Tosmilenanwendung konnte eine wesentliche Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke für Reverin erreicht werden. Die höchste mittlere Reverinkonzentration war 60 Minuten nach der Injektion mit 1,894 γ /ml fast doppelt so hoch wie die Konzentration im unbeeinflussten Auge zu dem Zeitpunkt.

Die Schrankenlockerung bestand unter den gewählten Versuchsbedingungen über einen Gesamtzeitraum von mehr als 2 Stunden.

4. Reverin tritt auch nach subconjunctivaler Injektion in das Kammerwasser des Kaninchenauges und in das Blut über. Nach subconjunctivaler Applikation wurden höhere Konzentrationen des Antibiotikums im Kammerwasser erzielt als nach intravenöser.

Für die Überlassung des Themas und die verständnis-
volle Unterstützung bei der Bearbeitung desselben
möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Hans-Joachim KÜCHLE
herzlich danken.

G. LITERATURVERZEICHNIS

KNOTHE H. u. MAHLER J. :

Untersuchungen in vitro und in vivo über die Bedeutung hoher Tetracyclin-Blutspiegel.

DIMMLING Th. u. GERLACH J. u. SIMON, G. :

Die Tetracyclinkonzentration im Liquor unter besonderer Berücksichtigung von Pyrrolidinomethyltetracyclin.

GRAF, H., u. S. RIEMANN:

Untersuchungen über die Konzentration von Pyrrolidinomethyltetracyclin in der Muttermilch.

BOHN H. u. E. KOCH:

Die Wirkung der intravenösen Tetracyclinbehandlung auf die mit Hochdruck einhergehende Pyelonephritis.

FRIEDERISZICK F. K. u. LINZENICH H. :

Der Blutspiegel des Pyrrolidinomethyltetracyclin. Untersuchungen bei Kindern nach intramuskulärer Injektion.

Alle Autoren bisher genannt:

Dtsch. med. Wschr. 84 Nr. 37 u. 38 (1959)

SIEDEL W., A. SÖDER, F. LINDNER:

Die Aminomethylierung der Tetracycline. Zur Chemie des Reverin.

HERGOTT J. u. L. THER:

Zur Pharmakologie des Reverin.

FUSSGÄNGER, R. : Vergleichende biologische Untersuchungen von Reverin mit Tetracyclin-HCl.

STRAUCH, D. u. E. KOCH:

Die Reverinkonzentration im Blut und Urin nach einmaliger intravenöser Injektion.

BOHN H. u. E. KOCH:

Die intravenöse Behandlung mit Reverin.

DIMMLING, Th., HÜNER H., LUTZEYER W. u. G. SIMON:

Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Reverin.

vanMARWYCK Ch. : Zur Frage der Ausscheidung von Tetracyclin im Stuhl.

Alle bisher genannten Autoren:

Münch. med. Wschr. 100, 661-684 (1958).

- LAMBRECHT R. : Nachweis von Reverin in der Galle nach parenteraler Anwendung.
Med. Klinik 53, 35 : 1511 (1958)
- MEYER-ROHN J. u. C. SCHIRREN:
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Reverin.
Med. Klinik 54 35 : 1570 (1959)
- OVERKAMP H. : Über die Tetracyclinbehandlung der akuten Pankreatitis.
Die Medizinische 37 : 1717 (1959)
- GERMANN, W. u. G. STÖTTER:
Zweijährige Erfahrungen mit Reverin.
Die Medizinische 37 : 1713 (1959)
-
- ABRAHAM R. K. and BURNETT H. :
Tetracycline and Chloramphenicol Studies on Rabbit and Human Eyes.
A. M. A. Arch. Ophthal. 54, 641-659 (1955)
- ALLEN J. H. , MANNING J. W. , GUIDRY M. A. and KELLY J. B. :
Changes in Aqueous Flow and Blood-Aqueous Barrier after Hydrochloric Acid Burns to the Eye.
A. M. A. Arch. Ophthal. 57, 1-6 (1957)
- AMSLER M. und HUBER H. :
Die Blut-Kammerwasser-Schranke, ein klinischer Begriff.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 149, 578-585 (1949)
- BLEEKER G. M. : Considerations on Antibiotics in Ophthalmology.
Ophthalmologica (Basel) 129, 76-77 (1955)
- BLEEKER G. M. and E. R. MAAS:
The Penetration of Aureomycin, Terramycin and Chloramphenicol in the Ocular Tissues.
Ophthalmologica (Basel) 130, 1 (1955)
- DUMAS, J., FIELDING I. Z. and ORMSBY H. L. :
Oleandomycin
Amer. J. Ophthal. 46 Part II S. 10 (1958)
- FURGIUELE F. P., SERY Th. W. and LEOPOLD I. H. :
The Ocular Penetration of a New Antibiotic: Spiramycin.
Ref. v. F. W. Newell Amer. J. Ophthal. 47, 95 (1959)

- GITTLER R., PILLAT B., POMMER H. und STUMPF Ch. :
Abhängigkeit des Fluoresceinübertrittes ins Kammerwasser
von der Gefäßwirkung verschiedener gefäßaktiver Substanzen.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 159, 359 (1957/58)
- HALLETT J. W., NAIB K. and LEOPOLD I. H. :
Laboratory Observations on the Ocular Use of Tetracycline.
Amer. J. Ophthal. 39, 691 (1955)
- HAUSLER H. R., ORMSBY H. L. and MUNCK I. :
Penetration of Magnamycin into the Aqueous Humor of Rabbits.
Amer. J. Ophthal. 39 Nr. 2 Part II S. 234 (1955)
- IKUI H. and HIYAMA H. :
The Shift of Broad Spectrum Antibiotics, given as an Internal
Medicine, into the Eye.
J. clin. Ophthal. 12, 88 (1958)
Ref. Zbl. 76, 78 (1959)
- KAHAN A., LÖVI M. und RAVNAY M. :
Permeabilitätswirkungen des Tuberkulins am Auge.
Klin. Monatsbl. Augenheilk. 134, 187 (1959)
- KONDO, Y. :
Intraocular Movement of Leucomycin.
J. clin. Ophthal. 10, 311 (1956) Engl. Zus. fass.
- KONDO, Y. :
Penetration of Tetracycline and Chloramphenicol into the Eye.
J. clin. Ophthal. 12, 195 (1958).
- KÜCHLE, H. J. :
Nervale Alteration und Auge.
Bibl. Ophthalmologica, Supplementa ad Ophthalmologica
(Basel) Fasc. 51 (1958)
- MCCOY G. and LEOPOLD I. H. :
Intraocular Penetration of Oleandomycin.
Amer. J. Ophthal. 48, 666 (1959)
- MONTANA J. A. and SERY Th. W. :
Effects of Fungistatic Agents on Corneal Infections with Candida
Albicans.
A. M. A. Arch. Ophthal. 60, 1 (1958)
- MÜLLER-STÜLER, M. :
Zwischenfall durch Tosmilen.
Klin. Monatsbl. Augenheilk. 133, 108 (1958)
- NAIB K., HALLETT J. W. and LEOPOLD I. H. :
Observations on the Ocular Effects of Erythromycin.
Amer. J. Ophthal. 39, 395 (1955)

- NAKANISHI, H. : The Influence of Ultrasonics on Aqueous Humor.
Acta Soc. ophthal. jap. 63, 1449 (1959) Engl. Zus. fass.
- PAPAPANOS G., SPITZY, K. H. und TRICHTEL F. :
Über die Permeation von Penicillin in das Kaninchenauge.
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 161, 329 (1959)
- PILLAT A. und GITTLER K. :
Einige Bemerkungen zu dem Artikel "Zwischenfall durch Tos-
milen".
Klin. Mbl. Augenheilk. 135, 273 (1959)
- QUINTIERI C. : Ulteriori osservazioni sull'impiego del Mintacol.
Boll. Ocul. 34, 478 (1955)
Ref. Zbl. 67, 133 (1956)
- SAUBERMANN G. : Über das Eindringen antibiotischer Substanzen in Kammerwas-
ser und Glaskörper des menschlichen Auges.
Bibl. Ophthalmologica, Supplementa ad Ophthalmologica
(Basel) Fasc. 46 (1956)
- SAUBERMANN G. : Breitspektrum Antibiotika bei intraokularen Infektionen. Ex-
perimentelle und klinische Ergebnisse.
Ophthalmologica (Basel) 133, 249 (1957)
- SAUBERMANN G. : Antibiotische Therapie.
(Sitzungsberichte. Bayer. Augenärztliche Vereinigung)
Klin. Mbl. Augenheilk. 133, 732 (1957)
- SERY Th. W., PAUL S. D. and LEOPOLD I. H. :
Novobiocin, A New Antibiotic.
A. M. A. Arch. Ophthal. 57, 100 (1957)
- SORSBY A. and J. UNGAR:
Neomycin in Ophthalmology.
Ann. Roy. Coll. Surg. 22, 107 (1958)
Ref. Zbl. 74, 83 (1958)
- VIIKARI K. : Studies of the Cholinesterase Activity of the Aqueous Humour
in Man and some Animals.
Ann. med. exp. et biol. fenn. 33 Suppl. 4, 1 (1959)
Ref. Zbl. 67, 306 (1956)
- WITZEL S. H., FIELDING I. Z. and ORMSBY H. L. :
Ocular Penetration of Antibiotics by Iontophoresis.
Amer. J. Ophthal. Ser. 3 Part II 42, 89 (1956)

Autoren, die im Text genannt, hier aber nicht aufgeführt sind, werden alle bei SAUBERMANN zitiert.

LEBENS LAUF

Am 23. Januar 1935 wurde ich als Tochter des Studienrates Hubert Kitschen und seiner Ehefrau Maria geb. Schmitz in Heinsberg (Rhld.) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Heinsberg war ich von Ostern 1947 bis 1955 Schülerin des Neusprachlichen Mädchengymnasiums der Ursulinen in Geilenkirchen, wo ich am 19. 2. 1955 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1955/56 begann ich das medizinische Studium an der Universität Bonn. Im nächsten Semester immatrikulierte ich mich an der Universität Freiburg, wo ich am 4. 3. 1958 das Physikum bestand.

Im Wintersemester 1958/59 habe ich in Wien studiert, und seit dem Sommersemester 1959 bin ich Studentin der Universität München.

Am 1. März 1915 wurde die 1. Division der 1. Armee in der Gegend von
Lüttich aufgestellt und dem Generaloberst von der Goltz unterstellt.

Die 1. Division wurde am 1. März 1915 in der Gegend von Lüttich
aufgestellt und dem Generaloberst von der Goltz unterstellt.

Am 1. März 1915 wurde die 1. Division der 1. Armee in der Gegend von
Lüttich aufgestellt und dem Generaloberst von der Goltz unterstellt.

Am 1. März 1915 wurde die 1. Division der 1. Armee in der Gegend von
Lüttich aufgestellt und dem Generaloberst von der Goltz unterstellt.

